

課題番号 : 26指116  
研究課題名 : FDG-PET/CTの不明熱診断への応用—ガリウムSPECTとの比較研究 (略称: JPET-FU0)  
主任研究者名 : 窪田和雄  
分担研究者名 : (なし)

キーワード : 不明熱、FDG-PET/CT、ガリウム SPECT、先進医療 B、全国多施設共同研究

研究成果 :

#### 背景

不明熱は近年の医療技術の発達にも関わらず、減少しておらず、診断学の挑戦課題となっている。熱源を早期に特定することが治療のために必須であり、あらたな技術開発が期待されている。糖代謝診断薬剤 18F フルオロデオキシグルコース (FDG) を用いるポジトロン断層 (PET) は現在悪性腫瘍の診断目的で保険承認されている。FDG は腫瘍のみならず炎症病巣にも集積し、不明熱の診断にも有用であることを、窪田は以前の基礎研究、ならびに先行研究: 6 施設共同後ろ向き調査、において明らかにした。即ち FDGPET では全身を検索し、腫瘍・炎症を問わず活動性病変を検出できることから、原因の不明な発熱患者の熱源病巣の検索に既存の検査をしのぐ有用性があると考えた。本研究は先進医療 B の制度を利用し、高いレベルのエビデンスを求め、FDGPET の保険適応拡大をめざすものである。

#### 目的

FDG-PET/CT による不明熱の熱源診断の感度が、ガリウム SPECT よりも高いことを証明するのがプライマリーエンドポイントである。

#### 方法

不明熱患者を対象として、熱源部位探索のため FDG-PET/CT 検査 (評価対象) 及びガリウム SPECT 検査 (既承認の検査) の両検査を実施する。両画像は、中央判定方式により読影評価される。中央判定による画像陽性部位及び担当医判定による熱源部位診断を用いて最終効果判定委員会が FDG-PET/CT 検査及びガリウム SPECT 検査の診断精度を判定する。両者の感度の差が主要評価項目である。

#### 進捗状況 当院

2012 年 6 月臨床研究センターに計画を相談し、本研究の計画がスタートした。2013 年 1 月プロトコール第 1 版が倫理委員会承認され、2013 年 6 月 PMDA 薬事戦略相談を経て修正し、2013 年 9 月先進医療 B に申請した。2014 年 6 月 1 日付で先進医療 B に承認され、9 月 1 日より当院症例登録を開始した。

#### 当院症例登録の進捗と研究の進行状況

2015 年 3 月 31 日までで 16 例、2016 年 3 月 31 日までで 43 例を登録した。毎月進捗会議を開催し、2016 年 3 月 16 日には第 31 回を開催し、進捗報告と研究の進め方について臨床研究センターの指導の下に詳細な議論を重ねた。2015 年秋からは研究期間の延長等が検討された。

2016 年 2 月から、中央画像評価委員会による画像評価会が順次開催され、データが蓄積された。

#### 進捗状況 多施設

2015 年 6 月 1 日先進医療研究協力施設として、東北大、山形大、東京医科歯科大、横浜市立大学、大阪大学、大阪市立大学、香川大学の 7 施設が厚労省の承認を取得した。9 月に獨協医科大学病院、慶応大学病院、東京都健康長寿医療研究センター、恩賜財団済生会中津病院、宮崎大病院、公立松任石川中央病院の 6 施設、11 月に長崎大学病院、京都大学病院の 2 施設、12 月に九州大学病院が厚労省の承認を取得した。合計 16 の研究協力施設と当院の 17 施設による全国多施設共同研究体制が発足した。

#### 他施設からの症例登録状況

2015 年 10 月から開始され、2016 年 3 月 31 日までに 16 例が登録された。全登録症例は 59 例となった。

#### 今後の予定

今後、症例登録の促進と共に、中央画像評価および最終効果判定を進め、データの完成さらに統計解析により最終結果を得るところまで、鋭意研究の推進に努力したい。

なお、窪田和雄の定年退職に伴い、研究代表者は次年度から南本亮吾に交代する。

Subject No. : 26A116

Title : Application of FDG-PET/CT for fever of unknown origin: a comparative study to gallium SPECT

Researchers : Kazuo Kubota

Key word : Fever of unknown origin, FDG-PET/CT, gallium SPECT, advanced medical care, multi-center study

Abstract : Background and purpose

Fever of unknown origin (FUO) has been recognized as diagnostic challenge even after recent development of medical technology. Early diagnosis on the cause of fever is essential for improvement of prognosis. FDG-PET/CT has been well known as useful diagnostic modality of cancer, and was approved for medical insurance reimbursement in Japan. Elevated FDG uptake is not only the landmark of cancer, but also seen in inflammatory lesions. Advantage of FDG-PET/CT in detecting all active lesions through the whole-body scanning has been applied for the survey of FUO in our previous study. However, clinical evidences are not enough to have approval of the health insurance system in Japan. In order to have sufficient clinical evidence of FDG-PET/CT for FUO, we have planned a nationwide multi-center, prospective clinical study.

#### Methods:

Eligible patients will be registered to JCRAC-Data Center and examined both with FDG-PET/CT and gallium(Ga) SPECT. Both images will be interpreted by the committee for images evaluation. Physician should try to reach the final diagnosis using these imaging data and additional necessary examination etc. The committee for the final evaluation will decide the diagnostic accuracy of both FDG-PET/CT and Ga SPECT. Superiority of FDG-PET/CT over Ga SPECT in the sensitivity for the detection of causative lesion of fever in FUO is the primary end-point.

#### Progress in NCGM

Approval for Advanced Medical Care (Senshin-Iryo) was obtained from Ministry of Health, Labor and Welfare Japan on June 1, 2014. After the kick-off meeting, patient registration was started on September 1st in our hospital. By March 31, 2016, a total of 43 patients were registered.

#### Progress of multi-center study

By the end of 2015, 16 institutions were approved as cooperative clinical research institutes of this Advanced Medical Care (Senshin-Iryo). Also 16 patients were registered. A total of registered patients both from NCGM and other institutions was 59, at March 31, 2016.

#### Working plan for the next fiscal year.

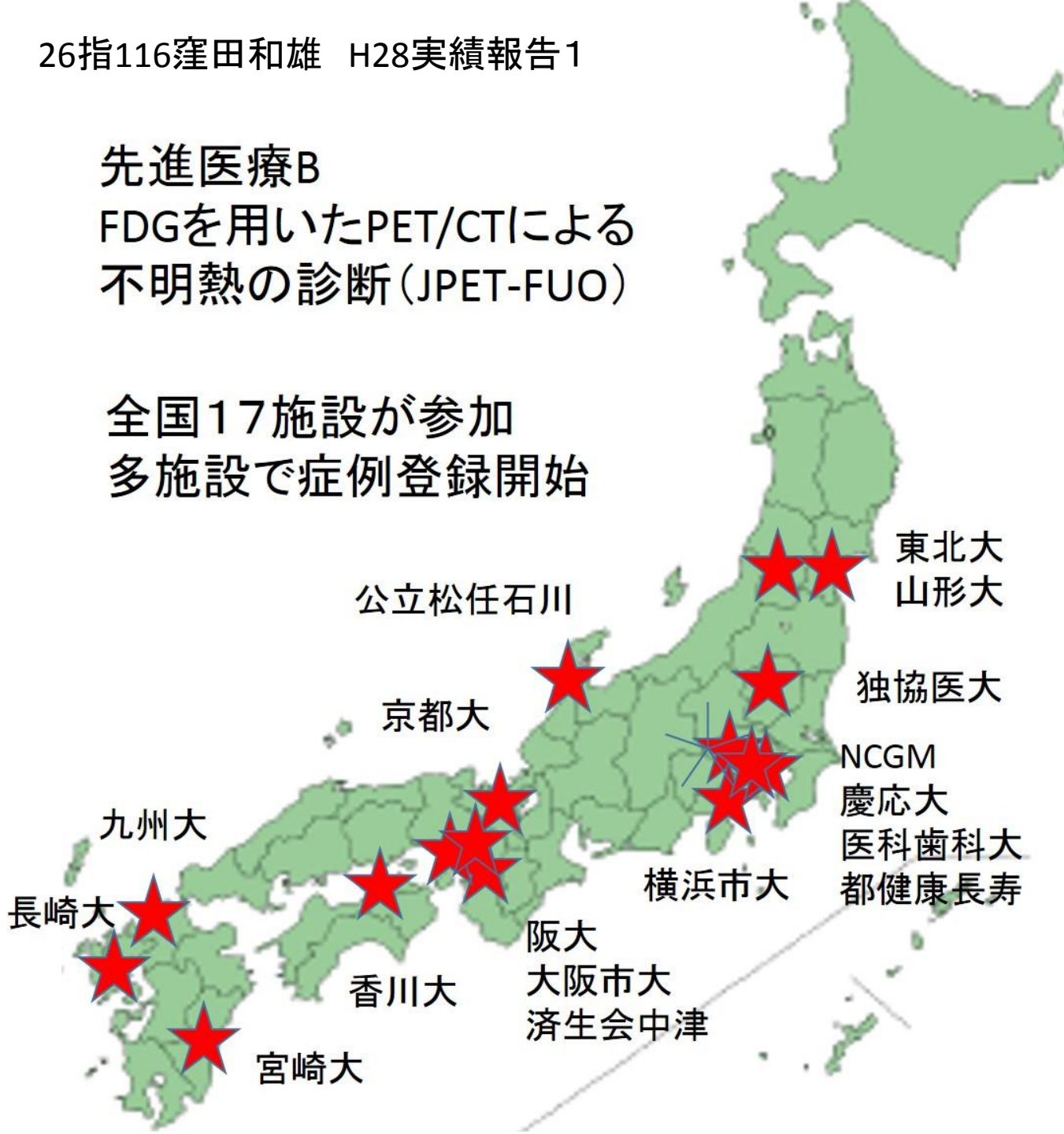
Image interpretation sessions for the FDG-PET/CT and Ga SPECT, also final evaluation sessions will be performed. After the completion of each data sets, statistical analysis will be performed to yield the final results.

Researchers には、分担研究者を記載する。

## 先進医療B

FDGを用いたPET/CTによる  
不明熱の診断(JPET-FUO)

全国17施設が参加  
多施設で症例登録開始



- ★2014/06 NCGM承認
- ★2015/06 東北大  
山形大、医科歯科大  
横浜市大、大阪市大  
阪大、香川大
- ★2015/09 獨協医大  
慶応大、都健康長寿  
済生会中津、宮崎大  
公立松任石川
- ★2015/11 長崎大  
京都大
- ★2015/12 九州大

### ★症例登録状況(02/15)

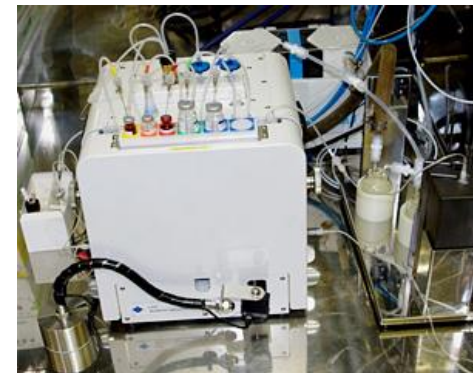
- ・NCGM  
H26年度 16例  
H27年度 26例
- ・他施設登録開始  
(2015/10)  
H27年度16例  
合計59例

2016/04  
63例登録

# 薬事承認申請までのロードマップ

## 医療機器（複数使用についてPMDA了承済み）

- ①: FDG合成装置 H100、F200、F300（住友重機械工業株式会社）
- ②: FDG合成装置 AMFG01（JFEテクノス株式会社）
- ③: FDG合成装置 TRACER1ab MX FDG（ジーイーヘルスケア・ジャパン株式会社）



## 医薬品

- ①: FDGスキャン注（日本メジフィジックス株式会社）
- ②: FDGスキャンーMP注射（財団法人先端医学薬学研究センター）

先進医療での適応疾患: **不明熱の熱源診断**

**2018年**

### 先行臨床研究

- 試験名: FDG-PET for the diagnosis of fever of unknown origin: a Japanese multi-center study
- 試験デザイン: 後ろ向き多施設調査(自施設)
- 期間: 2006年7月～2007年12月
- 被験者数: 76例
- 結果の概要: 感度63～91%、特異度60～86%
- Kubota K, et al.  
Ann Nucl Med (2011) 25:355-364

### 先進医療B

- 試験名: FDG-PET/CTの不明熱診断への応用ーガリウムSPECTとの比較研究
- デザイン: 前向き多施設共同クロスオーバー試験
- 期間: **2014年4月～2017年3月**
- 被験者数: 180例
- 年次計画: 2014年度40例、2015年度90例、2016年度50例実施および統計解析
- 主要評価項目: FDG-PET/CT及びガリウムSPECTによる熱源部位検出感度の差（優越性）



薬事承認申請

保険適応拡大

国内外の文献、教科書、およびガイドライン

**ICH-GCPに準拠した先進医療Bを行い、本試験を評価資料としてFDG合成装置、医薬品の薬事承認を目指す。(PMDA薬事戦略相談にて合意済み)**